

(19)

REPUBLIQUE FRANCAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

PARIS

(21) N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction).**2.212.135**(21) N° d'enregistrement national.
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)**73.46330**

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

(22) Date de dépôt 26 décembre 1973, à 16 h 13 mn.

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 30 du 26-7-1974.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 15/02//C 07 c 175/00.

(71) Déposant : Société dite : BASF AKTIENGESELLSCHAFT, résidant en République Fédérale d'Allemagne.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Office Blétry.

(54) Amides dérivés de la vitamine A.

(72) Invention de :

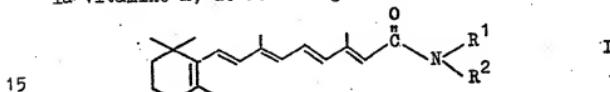
(33) (32) (31) Priorité conventionnelle : Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne le 3 janvier 1973, n. P 23 00 107.2 au nom de Badische Anilin- & Soda-Fabrik Aktiengesellschaft.

La présente invention est relative à des amides dérivés de la vitamine A.

On connaît déjà des amides dérivés de la vitamine A. C'est ainsi que HUISMAN et autres (Recueil des Travaux Chimiques des Pays-bas 77(1958), 97) ont décrit l'isobutylamide, et que STAAB (Liebig's Annalender Chemie 654 (1962), 128) a décrit l'imidazole.

La demande de brevet allemand 2 102 586 décrit des amides dérivés de la vitamine A servant à la prophylaxie et au traitement des carcinomes, de l'acné et d'autres affections de la peau.

La présente invention est relative à des amides dérivés de la vitamine A, de formule générale



dans laquelle R¹ représente un atome d'hydrogène et R² un radical alkyle à plus de 10 atomes de carbone, un radical phényle substitué, un radical naphtyle, un radical cycloalkyle ou un radical polycycloalkyle, ou bien dans laquelle R¹ représente un radical alkyle inférieur et R² un radical cycloaliphatique, ou bien dans laquelle R¹ et R² se rejoignent pour former un noyau hétérocyclique contenant éventuellement un deuxième hétéroatome.

Si R¹ = H, il s'agit d'amides secondaires; sinon, il s'agit 25 d'amides tertiaires.

R² peut représenter en particulier un radical alkyle en C₁₁-C₂₀, par exemple un radical undécyle, dodécyle, tridécyle, tétradécyle, pentadécyle, hexadécyle, heptadécyle, octadécyle, nonadécyle ou icosyle, ou un radical polycycloalkyle tel que le radical adamantyle.

R² peut aussi représenter un radical phényle substitué, de préférence par un ou plusieurs radicaux alkyle en C₁-C₄ tel que des radicaux méthyle, étyle, propyle, butyle ou isobutyle, par un ou plusieurs atomes d'halogène (fluor, chlore, brome ou iode), et/ou par un ou plusieurs groupes alcoxyde (méthoxyde, éthoxyde) ou

carbalcoxyle (carbométhoxyle, carbéthoxyle).

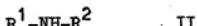
R² peut également représenter un radical naphtyle, de préférence le radical 3-naphtyle.

R² peut encore représenter un radical cycloalkyle, de préférence en C₃-C₁₀, par exemple un radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.

R¹ et R² peuvent se rejoindre pour former un noyau hétérocyclique contenant éventuellement un deuxième atome d'azote ou un atome d'oxygène ou de soufre, de préférence un noyau hétérocyclique contenant 3 à 10 chainons. Parmi les composés correspondants figurent les pipéridines, morpholides et pipérazides de l'acide dérivé de la vitamine A.

Si R¹ représente un radical alkyle inférieur, de préférence un radical alkyle en C₁-C₄ tel qu'un radical méthyle, éthyle propyle butyle ou isobutyle, R² représente de préférence un radical cycloalkyle en C₃-C₁₀. Parmi les composés correspondants figurent les N-propyl-N-cyclohexylamides et les N-butyl-N-cyclohexylamides de l'acide dérivé de la vitamine A.

Les composés de l'invention peuvent être préparés d'une manière connue en faisant réagir un dérivé de l'acide dérivé de la vitamine A, de préférence un halogénure d'acide, sur une amine de formule



où R¹ et R² ont les significations ci-dessus, éventuellement en présence d'un solvant. Parmi les dérivés utilisables figurent le chlorure, le bromure, l'anhydride, l'ester phénylique et l'azide de l'acide dérivé de la vitamine A.

Le dérivé préféré fonctionnel de la vitamine A est le chlorure d'acide, de vitamine A, qu'on a avantage à employer sous forme de solution dans un solvant organique anhydre, tel que l'éther éthylique, le benzène ou le toluène.

On a avantage à employer également l'amine de formule II sous forme de solution dans un solvant organique tel que l'éther éthylique, le benzène ou le toluène.

Les solvants organiques préférés sont les éthers, en particulier l'éther éthylique, et les hydrocarbures aromatiques, en

particulier le benzène.

On a avantage à effectuer la réaction à des températures comprises entre -20°C et 50°C, de préférence entre -20°C et la température ordinaire. L'ordre d'addition des réactifs est sans 5 importance.

On a avantgæ à effectuer la réaction dans une atmosphère de gaz inerte et à l'abri de toute lumière intense.

On a avantage à neutraliser l'acide chlorhydrique formé par la quantité stoechimoétrique d'un accepteur d'acide. On peut 10 employer une amine tertiaire telle que la triéthylamine ou la pyridine, ou un excès de l'amine de formule II.

On isole le produit de réaction d'une manière connue. Il peut être avantageux de purifier le produit par chromatographie, par exemple sur une colonne d'alumine. On préfère cependant le 15 purifier par recristallisation, ce qui est plus simple.

Parmi les amines de formule II utilisables figurent l'octadécyamine, la cyclopropylamine, la propyl-cyclohexylamine, la butylcyclohexylamine, la 3,4-xylidine, la métanitraniline, la para-fluoraniline, l'orthotoluidine, le paraaminobenzoate d'éthyle, 20 l'orthoanisidine, la paraphénétidine, la β-naphtylamine, la para-chloraniline, la métachloraniline, la pipéridine, la morpholine et l'adamantylamine.

Les amides obtenus suivant l'invention peuvent être utilisées sous des formes connues.

25 Les amides obtenus suivant l'invention peuvent servir au traitement topique et systémique des précancéroses et des carcinomes, ainsi qu'à la prophylaxie topique et systémique des carcinomes. On peut les employer seuls ou conjointement avec des produits cytostatiques ou avec la radiothérapie. On peut aussi les 30 employer dans le traitement topique et systémique de l'acné, de la psoriasis et d'autres affections de la peau accompagnées d'une corrification renforcée où pathologiquement modifiée, ainsi que de l'eczéma. On peut aussi les employer dans les affections des muqueuses accompagnées de modifications inflammatoires, dégénérantes 35 ou métaplastiques. Un des composés préférés d'amide de la vitamine A est le paracarbéthoxyphénylamide.

Les essais de toxicité effectués sur le rat et la souris ont donné les résultats suivants pour la toxicité aiguë.

TABLEAU I

5 Rat

Morpholide de l'acide dérivé de la vitamine A dans l'huile d'olive DAB 7.
par voie orale, mg/kg

	après 24 heures	après 14 jours		après 28 jours	
		DL ₁₀	< 4000	DL ₅₀	< 4000
		DL ₅₀	> 6400		< 4000
		DL ₉₀	> 6400		6400

15

Par voie intrapéritonéale, mg/kg

	après 24 heures	après 14 jours		après 28 jours	
		DL ₁₀	> 4000	DL ₅₀	< 4000
		DL ₅₀	> 4000		< 4000
		DL ₉₀	> 4000	> 4000	> 4000

Rat

Pentaméthylène-imide de l'acide dérivé de la vitamine A dans l'huile d'olive DAB 7.

	après 24 heures	après 14 jours		après 28 jours	
		DL ₁₀	> 3000	DL ₅₀	> 3000
		DL ₅₀	> 3000		> 3000
		DL ₉₀	> 3000	> 3000	> 3000

30

Par voie intrapéritonéale, mg/kg

	après 24 heures	après 14 jours		après 28 jours	
		DL ₁₀	> 3000	DL ₅₀	> 3000
		DL ₅₀	> 3000		> 3000
		DL ₉₀	> 3000	> 3000	> 3000

Rat

Paracarbéthoxyanilide de l'acide dérivé de la vitamine A dans l'huile d'olive DAB 7

5 par voie orale mg/kg

		après 24 heures	après 14 jours	après 28 jours
10	DL ₁₀	> 6400	> 6400	> 6400
	DL ₅₀	> 6400	> 6400	> 6400
	DL ₉₀	> 6400	> 6400	> 6400

par voie intrapéritonéale, mg/kg

		après 24 heures	après 14 jours	après 28 jours
15	DL ₁₀	> 4000	> 4000	> 4000
	DL ₅₀	> 4000	> 4000	> 4000
	DL ₉₀	> 4000	> 4000	> 4000

Souris

Morpholide de l'acide dérivé de la vitamine A dans l'huile d'olive DAB 7

par voie orale mg/kg

		après 24 heures	après 14 jours	après 28 jours
25	DL ₁₀	> 6400	< 4000	< 4000
	DL ₅₀	> 6400	< 4000	< 4000
	DL ₉₀	> 6400	> 4000	> 4000

par voie intrapéritonéale, mg/kg

		après 24 heures	après 14 jours	après 28 jours
30	DL ₁₀	> 6400	< 4000	< 4000
	DL ₅₀	> 6400	< 4000	< 4000
	DL ₉₀	> 6400	< 4000	< 4000

SourisPentaméthylène-inide de l'acide dérivé de la vitamine A dans l'huile d'olive DAB 7

5

par voie orale mg/kg

	après 24 heures	après 14 jours	après 28 jours
	DL ₁₀ > 3000	2000	2000
	DL ₅₀ > 3000	< 3000	< 3000
10	DL ₉₀ > 3000	> 3000	> 3000

par voie intrapéritonéale, mg/kg

	après 24 heures	après 14 jours	après 28 jours
15	DL ₁₀ > 3000	3000	3000
	DL ₅₀ > 3000	> 3000	> 3000
	DL ₉₀ > 3000	> 3000	> 3000

SourisParacarbéthoxyanilide de l'acide dérivé de la vitamine A dans l'huile d'olive DAB 7

	après 24 heures	après 14 jours	après 28 jours
25	DL ₁₀ > 6400	6400	6400
	DL ₅₀ > 6400	> 6400	> 6400
	DL ₉₀ > 6400	> 6400	> 6400

par voie intrapéritonéale, mg/kg

	après 24 heures	après 14 jours	après 28 jours
30	DL ₁₀ > 6400	6400	6400
	DL ₅₀ > 6400	> 6400	> 6400
	DL ₉₀ > 6400	> 6400	> 6400

Les résultats ci-dessus montrent que le paracarbéthoxy-anilide de l'acide dérivé de la vitamine A est toléré sans symptômes par les rats et les souris quand on l'administre par voie orale ou intrapéritonéale, même à la dose de 6400 mg/kg.

5 Dans les exemples qui suivent, les réactions ont été effectuées en atmosphère d'azote et à l'abri de l'humidité. Les parties et pourcentages sont en poids. Les volumés sont aux litres comme les parties en poids aux kilogrammes.

Exemple 1.

10 Chlorure de l'acide dérivé de la vitamine A.

A une suspension de 10 parties de l'acide dérivé de la vitamine A dans 150 volumes d'éther anhydre, on ajoute 2,8 parties de pyridine anhydre, puis on ajoute goutte à goutte à 10°C une solution de 4 parties de chlorure de thionyle fraîchement distillé dans 5 volumes d'éther anhydre. On laisse revenir à la température ordinaire et on agite pendant une heure. On filtre le chlorhydrate de pyridine précipité, et on utilise immédiatement la solution de chlorure d'acide obtenue comme filtrat.

Morpholide de l'acide dérivé de la vitamine A.

20 A une solution de 1,74 partie de morpholine dans 30 volumes d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte à -20°C une solution dans l'éther de 3,19 parties de chlorure de l'acide dérivé de la vitamine A, fraîchement préparée. On laisse revenir à la température ordinaire, on agite pendant trois heures, on filtre, on lave le filtrat trois fois avec 200 volumes d'eau, on sèche et on évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur une colonne d'alumine neutre (éluant : hexane/éther 5/1), et on recristallise deux fois dans l'alcool isopropylique addition d'une petite quantité d'eau.

30 Rendement: 76%. Cristaux jaunes $F = 84^{\circ}\text{--}85^{\circ}\text{C}$, $E_1^1 = 1110$, $\lambda_{\text{max}} = 342 \text{ nm (dans l'éthanol)}$.

Calculé pour $C_{24}H_{35}O_2N$: C, 78,0 %; H, 9,55 %; O, 8,66%; N, 3,79 %.

Trouvé:

C, 77,7 %; H, 9,6 %; O, 8,8 %;

35 N, 4,1 %.

Exemple 2.

Pipéridide de l'acide dérivé de la vitamine A.

À une solution de 1,7 partie de pipéridine dans 15 volumes d'éther absolu, on fait couler goutte à goutte à la température ordinaire une solution fraîchement préparée de 3,19 parties de chlorure de l'acide dérivé de la vitamine A dans l'éther. On agite pendant trois heures, on filtre, on lave le filtrat quatre fois avec 100 volumes d'eau, on sèche et on évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur alumine neutre (éluant; hexane/éther 5/1) et on recristallise deux fois dans un mélange d'acétone, de méthanol et d'eau.

Rendement; 63%. Cristaux jaunes, F = 96°-97°C, E₁¹ = 888, λ_{max} = 338 nm (dans l'éthanol).

Calculé pour C₂₅H₃₇ON: C, 81,69%; H, 10,15%; O, 4,35%; N, 3,8%.

Trouvé : C, 81,5%; H, 10,4%; O, 4,8%; N, 3,8%.

Exemple 3

Cyclopropylamide de l'acide dérivé de la vitamine A.

Même mode opératoire que dans l'exemple 2.

Solvant: benzène anhydre.

Durée de la réaction: quatre heures.

Température de réaction: 40°C.

Recristallisation dans un mélange de méthanol et d'eau.

Cristaux jaunes, F = 141°C, E₁¹ = 1400, λ_{max} = 350nm (dans l'éthanol).

Calculé pour C₂₃H₃₃ON: C, 81,35%; H, 9,8%; O, 4,71%; N, 4,12%.

Trouvé: C, 81,3%; H, 10,0%; O, 5,2%; N, 4,1%;

Exemple 4

1 - adamantlylamide de l'acide dérivé de la vitamine A.

Même mode opératoire que dans l'exemple 3.

Par recristallisation dans le méthanol, il se forme une combinaison cristalline contenant une molécule de méthanol par molecule d'adamantlylamide.

Cristaux jaunes, $F=95^{\circ}-100^{\circ}\text{C}$, $E_1^1 = 1080$, $\lambda_{\text{max}} = 346 \text{ nm}$
(dans l'éthanol).

Calculé pour $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{O}_2\text{N}$: C, 79,95%; H, 10,17%; N, 3,01%.
Trouvé : C, 79,5%; H, 10,0%; N, 3,2%.

5 Exemple 5.

Octadécylamide de l'acide dérivé de la vitamine A.

Même mode opératoire que dans l'exemple 1.

Purification par chromatographie sur colonne d'alumine neutre.

10 Eluants: hexane/éther/9/1 et hexane/éther 5/1.

Trois recristallisations dans le méthanol.

Cristaux jaunes, $F=84^{\circ}-87^{\circ}\text{C}$, $E_1^1 = 800$, $\lambda_{\text{max}} = 346 \text{ nm}$ (dans l'éthanol).

Calculé pour $\text{C}_{38}\text{H}_{65}\text{ON}$: C, 82,69%; H, 11,87%; O, 2,9%
15 N, 2,54%.

Trouvé : C, 83,1%; H, 11,6%; O, 2,9%
N, 2,7%.

Exemple 6.

Propyl-cyclohexylamide de l'acide dérivé de la vitamine A.

20 Même mode opératoire que dans l'exemple 1.

Huile jaune, $E_1^1 = 1116$, $\lambda_{\text{max}} = 337 \text{ nm}$ (dans l'éthanol).

Calculé pour $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{ON}$: C, 82,21%; H, 10,71%; N, 3,31%.

Trouvé : C, 82,2%; H, 11,0%; N, 3,0%.

Exemple 7.

Butyl-cyclohexylamide de l'acide dérivé de la vitamine A.

Même mode opératoire que dans l'exemple 1.

Huile jaune, $E_1^1 = 993,5$, $\lambda_{\text{max}} = 338 \text{ nm}$ (dans l'éthanol).

Calculé pour $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{ON}$: C, 82,32%; H, 10,82%; O, 3,66%;
N, 3,20%.

30 Trouvé : C, 82,6%; H, 11,2%; O, 4,0%;
N, 2,9%.

Exemple 8 : β -naphtylamide de l'acide dérivé de la vitamine A.

A une solution éthérée fraîchement préparée de 9,57 parties de chlorure de l'acide dérivé de la vitamine A, et 5 volumes de pyridine, on ajoute une solution éthérée de 4,3 parties de β -naphtylamine. On agite pendant une heure, puis on lave le mélange trois fois avec 100 volumes d'eau, deux fois 100 volumes de

2212135

lessive de soude 0,2 N, puis à l'acide sulfurique diluée et enfin à l'eau. On sèche la phase éthérrée, on l'évapore, et on recristallise le résidu trois fois dans le méthanol.

Rendement: 50% Cristaux jaunes, $F=171^{\circ}-172^{\circ}C$, $E_1^1 = 1224$,

5 $\lambda_{max} = 367$ nm (dans l'éthanol).

Calculé pour $C_{30}H_{35}ON$; C, 84,66%; H, 8,29%; O, 3,76%;

N, 3,29%.

Trouvé : C, 84,6%; H, 8,4%; O, 4,1%;

N, 3,4%.

10 Exemple 9

3,4 -xylidide de l'acide dérivé de la vitamine A.

À une solution éthérrée de 12,1 parties de 3,4-xylidine, on ajoute une solution fraîchement préparée de 15,95 parties de chlorure de l'acide dérivé de la vitamine A. On chauffe à reflux pendant quatre heures en agitant. On filtre, on lave le filtrat quatre fois à l'eau, on sèche et on évapore. On recristallise le résidu quatre fois dans l'éthanol.

Rendement: 56%. Cristaux jaunes, $F = 159^{\circ}-160^{\circ}C$, $E_1^1 = 1344$

$\lambda_{max} = 364$ nm (dans l'éthanol).

20 Calculé pour $C_{28}H_{37}ON$: C, 83,32%; H, 9,24%; O, 3,96%;

N, 3,47%.

Trouvé : C, 83,36%; H, 9,4%; O, 4,1%;

N, 3,5%.

Exemple 10

25 On prépare comme dans l'exemple 9 les amides suivants de l'acide dérivé de la vitamine A.

a) Parafluoranilide.

Cristaux jaunes, $F=168^{\circ}-169^{\circ}C$, $E_1^1 = 1343$, $\lambda_{max}=362$ nm (dans l'éthanol).

30 Calculé pour $C_{26}H_{32}ONF$: C, 79,38%; H, 8,20%; F, 4,83%;

N, 3,56%.

Trouvé; C, 79,3%; H, 8,2%; F, 4,9%;

N, 3,9%.

b) Paranimtranilide.

35 Cristaux jaunes, $F=174^{\circ}-175^{\circ}C$, $E_1^1=899$, $\lambda_{max}=364$ nm (dans l'éthanol).

Calculé pour $C_{26}H_{32}O_3N_2$: C, 74,25%; H, 7,67%; O, 11,41%; N, 6,66%.

Trouvé: C, 74,5%; H, 7,8%; O, 11,1%; N, 6,8%.

5 c) Orthotoluuidide.

Cristaux jaunes, F=137°-138°C, $E_1^1 = 1392$, $\lambda_{\text{max}} = 357$ nm (dans l'éthanol).

Calculé pour $C_{27}H_{35}ON$: C, 83,24%; H, 0,06%; O, 4,11%; N, 3,6%.

10 Trouvé : C, 83,0%; H, 9,1%; O, 4,2%; N, 3,7%.

d) Paracarbéthoxyanilide.

Cristaux jaunes, F=177°-178°C (rendement 56%), $E_1^1 = 1339$, $\lambda_{\text{max}} = 370$ nm (dans l'éthanol).

15 Calculé pour $C_{29}H_{37}O_3N$: C, 77,81%; H, 8,33%; N, 3,13%. Trouvé: C, 77,5%; H, 8,5%; N, 3,4%.

e) Orthoanisidine.

Cristaux jaunes, F=179°-181°C, $E_1^1 = 1347$, $\lambda_{\text{max}} = 363$ nm (dans l'éthanol).

20 Calculé pour $C_{27}H_{35}O_2N$: C, 79,96%; H, 8,70%; O, 7,89%; N, 3,45%.

Trouvé: C, 80,3%; H, 9,0%; O, 8,1%; N, 3,4%.

f) Paraphénétidide.

25 Cristaux jaunes, F=183°-185°C, $E_1^1 = 1174$, $\lambda_{\text{max}} = 363$ nm (dans l'éthanol).

Calculé pour $C_{28}H_{37}O_2N$: C, 80,15%; H, 8,89%; O, 7,63%; N, 3,34%.

Trouvé: C, 80,1%; H, 9,1%; O, 7,5%;

30 N, 3,5%.

g) Métachloranilide.

Cristaux jaunes, F=179°-180°C, $E_1^1 = 1030$, $\lambda_{\text{max}} = 365$ nm (dans l'éthanol).

35 Calculé pour $C_{26}H_{32}O^+Cl$: C, 76,2%; H, 7,85%; O, 3,93%; N, 3,42%; Cl, 8,67%.

Trouvé: C, 75,8%; H, 7,9%; O, 4,3%; N, 3,5%; Cl, 9,1%.

2212135

h) Parachloranilide.

Cristaux jaunes, F = 187°-188°C, E₁¹ = 1363, λ_{max} = 365 nm
(dans l'éthanol).

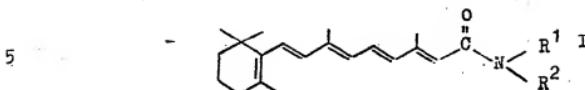
Calculé pour C₂₆H₃₂ONCl₂: C, 76,2%; H, 7,85%; O, 3,93%;
5 N, 3,42%.

Trouvé : C, 76,1%; H, 8,2%; O, 4,3%;
N, 3,6%.

Les structures de tous ces amides ont été confirmées par
les spectres de résonance magnétique nucléaire.

REVENDICATIONS

1. Amides dérivés de la vitamine A, de formule généralé,



dans laquelle R¹ représente un atome d'hydrogène et R² un radical alkyle à plus de 10 atomes de carbone, un radical phényle substitué, un radical naphtyle, un radical cycloalkyle ou un radical polycycloalkyle, ou bien dans laquelle R¹ et R² se rejoignent pour former un noyau hétérocyclique contenant éventuellement un deuxième hétéroatome, ou bien dans laquelle R¹ représente un radical alkyle inférieur et R² un radical cycloalkyle.

15 2. Octadécylamide de l'acide dérivé de la vitamine A.
 3. Propyl-cyclohexylamide de l'acide dérivé de la vitamine A.

20 4. Butyl-cyclohexylamide de l'acide dérivé de la vitamine A.
 5. 3,4-xylidide de l'acide dérivé de la vitamine A.
 6. Métanitraniline de l'acide dérivé de la vitamine A.
 7. Parafluoranilide de l'acide dérivé de la vitamine A.
 8. Orthotoluidine de l'acide dérivé de la vitamine A.
 9. Paracarbéthoxyanilide de l'acide dérivé de la vitamine A
 10. Orthoansidide de l'acide dérivé de la vitamine A.
 11. Paraphénétidide de l'acide dérivé de la vitamine A.
 12. β-naphtylamide de l'acide dérivé de la vitamine A.
 13. Morpholide de l'acide dérivé de la vitamine A.
 14. Pipéridide de l'acide dérivé de la vitamine A.
 15. Parachloranilide de l'acide dérivé de la vitamine A.
 16. Métachloranilide de l'acide dérivé de la vitamine A.
 17. Cyclopropylamide de l'acide dérivé de la vitamine A.
 18. 1-adamantylamide de l'acide dérivé de la vitamine A.
 19. Préparations contenant un ou plusieurs composés conformes à la revendication 1.

35 20. Procédé de préparation des amides définis par la revendication 1, caractérisé par la réaction d'un dérivé fonctionnel de l'acide dérivé de la vitamine A sur une amine de formule.

2212135

 R^1-NH-R^2

où R^1 et R^2 ont la même signification que dans la revendication 1,
éventuellement en présence d'un solvant.

